

**(54) DRUG PREPARATION FOR TRANSCUTANEOUS ABSORPTION**

- (11) 3-261720 (A) (43) 21.11.1991 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-60686 (22) 12.3.1990  
 (71) SEKISUI CHEM CO LTD(1) (72) WAKAKO SOGA(3)  
 (51) Int. Cl.<sup>8</sup>. A61K31/455, A61K9/70, A61K47/08, A61K47/14

**PURPOSE:** To obtain a drug preparation for transcutaneous absorption having the stability as well as good transcutaneous absorbability of nicorandil by uniformly dispersing nicorandil in a base agent in the form of fine crystal particles having specific particle diameter and compounding a specific absorbefacient thereto.

**CONSTITUTION:** N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide nitrate (nicorandil) having antistenocardiac action is uniformly dispersed in a base agent in the form of fine crystal particles mostly having an average particle diameter of  $\geq 2\mu\text{m}$ , preferably  $\geq 4\mu\text{m}$  and the dispersion is compounded with 1-20wt.% (preferably 2-15wt.%) of an absorbefacient consisting of a polyoxyethylene aliphatic ether and/or polyoxyethylene aliphatic ester having an added molar number of ethylene oxide of 1-6 (preferably 2-4.2) and a total C number of the aliphatic group of 8-20. A preferable transcutaneous absorbability can be imparted without lowering the stability of free nicorandil and an acrylic base agent can be used in the preparation.

**(54) DRUG PREPARATION FOR TRANSCUTANEOUS ABSORPTION**

- (11) 3-261721 (A) (43) 21.11.1991 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-60687 (22) 12.3.1990  
 (71) SEKISUI CHEM CO LTD(1) (72) TANEYA IZUMOTO(3)  
 (51) Int. Cl.<sup>8</sup>. A61K31/455, A61K9/70, A61K47/10, A61K47/12

**PURPOSE:** To obtain a drug preparation for transcutaneous absorption having the stability as well as good transcutaneous absorbability of nicorandil by uniformly dispersing nicorandil in a base agent in the form of fine crystal particles having specific particle diameter and compounding a specific absorbefacient thereto.

**CONSTITUTION:** N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide nitrate (nicorandil) having antistenocardiac action is uniformly dispersed in a base agent in the form of fine crystal particles mostly having an average particle diameter of  $\geq 2\mu\text{m}$ , preferably  $\geq 4\mu\text{m}$  and the dispersion is compounded with 1-20wt.% (preferably 2-15wt.%) of an absorbefacient consisting of oleic acid and/or oleyl alcohol. A preferable transcutaneous absorbability can be imparted without lowering the stability of free nicorandil and an acrylic base agent can be used in the preparation.

**(54) DRUG PREPARATION FOR TRANSCUTANEOUS ABSORPTION**

- (11) 3-261722 (A) (43) 21.11.1991 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-60688 (22) 12.3.1990  
 (71) SEKISUI CHEM CO LTD(1) (72) MUTSUMI FUKUDA(3)  
 (51) Int. Cl.<sup>8</sup>. A61K31/455//A61K9/70

**PURPOSE:** To obtain a drug preparation for transcutaneous absorption having the stability as well as good transcutaneous absorbability of nicorandil by uniformly dispersing nicorandil in a base agent in the form of fine crystal particles having specific particle diameter and compounding a specific stabilizer thereto.

**CONSTITUTION:** One to 20wt.% of N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide nitrate (nicorandil) having antistenocardiac action is uniformly dispersed in a base agent in the form of fine crystal particles mostly having an average particle diameter of  $\geq 2\mu\text{m}$ , preferably  $\geq 4\mu\text{m}$  and the dispersion is compounded with 0.5-20wt.% (preferably 1-10wt.%) of a stabilizer consisting of an organic acid metal salt composed of univalent and/or bivalent metals and an organic acid and, preferably, 1-20wt.% of an absorbefacient. Nicorandil of isolated state can be extremely highly stabilized to enable the selection range of the absorbefacient to be used in combination. An acrylic base agent can be used in the preparation.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-261722

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 31/455  
// A 61 K 9/70

識別記号

ABS  
3 4 1

庁内整理番号

7252-4C  
7038-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)11月21日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 経皮吸収製剤

⑯ 特 願 平2-60688

⑰ 出 願 平2(1990)3月12日

⑱ 発 明 者	福 田	睦	大阪府三島郡島本町青葉3丁目2番8号402
⑱ 発 明 者	上ノ山	智史	大阪府三島郡島本町若山台2丁目1番13号203
⑱ 発 明 者	伊豆本	種野	京都府乙訓郡大山崎町字大山崎小字龍光32
⑱ 発 明 者	曾 我	若子	大阪府高槻市千代田町5番5号 B-305
⑲ 出 願 人	積水化学工業株式会社		大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
⑲ 出 願 人	中外製薬株式会社		東京都北区浮間5丁目5番1号
⑲ 代 理 人	弁理士 湯浅 恭三		外4名

# 明細書

## 1. (発明の名称)

### 経皮吸収製剤

## 2. (特許請求の範囲)

1. N-(2-ヒドロキシエチル)ニコチン酸アミド硝酸エステル(以下、ニコランジルという) 1~20重量%とニコランジルの製剤中に安定に保つための安定剤0.5~20重量%とを経皮吸収製剤用の基剤中に含有する経皮吸収製剤であって、ニコランジルの大部分が平均粒径2μm以上の微細結晶状態で該基剤中に均一分散しており、かつ、該安定剤が1価および/または2価の金属と有機酸とからなる有機酸金属塩であることを特徴とする経皮吸収製剤。

2. 基剤中に、皮膚からのニコランジルの吸収を助ける吸収促進剤1~20重量%をさらに含有する請求項1記載の経皮吸収製剤。

## 3. (発明の詳細な説明)

### (産業上の利用分野)

本発明は抗狭心症作用を有するN-(2-ヒド

ロキシエチル)ニコチン酸アミド硝酸エステル(以下ニコランジルという)の安定性、吸収性に優れた経皮吸収製剤に関する。

### (従来の技術)

ニコランジルが冠血管拡張作用、冠動脈れん縮抑制作用を有し、心行動態、心機能に及ぼす影響の少ない各種病型の狭心症治療剤として有効な薬物であることは、特公昭58-17463号その他に記載されている。

一般に薬物の経口投与では、胃または腸内のpH、内容物の有無などの状態によって薬物の一定した吸収が得られにくく、また一定量を長時間徐々に投与することが難しい。ニコランジルも経口投与すると、ときとして急激な血中濃度の上昇により起立性貧血、頭痛等の副作用を生じることがある。そこで一定した血中濃度が長時間維持され、上記のような副作用が軽減され、かつ簡便性、機能性の向上が期待できるなどの理由により、ニコランジルの経皮吸収製剤の開発が数多くなされている。たとえば、特開昭59-10513、61-78

720、62-36316、62-36317、  
63-51326の各号が挙げられる。

このような経皮吸収製剤の開発に際しては、ニコランジルのいかにして皮膚から効率良く吸収させるかが重要な課題であるが、それに加えて、ニコランジルの安定性が低いという重大な問題を解決する必要がある。即ち、ニコランジルの皮膚透過性が低いため、経皮吸収製剤とするために吸収促進剤を添加することが多いが、吸収促進剤はニコランジルの安定性を極端に失わせてしまうという問題があった。ニコランジルの不安定である理由は、その碩酸エステル基が水溶液中で不安定であり、加水分解に陥る一連の分解反応を引き起こすためであることが知られている（医薬品研究、第14巻、第6号、968～979頁、1983年）。また、ニコランジルの温度による重合反応をおこすことも知られている。従って、ニコランジルの製剤化においては安定性と経皮吸収性を十分考慮する必要がある。

しかるに、上記出願のニコランジル経皮吸収製

剤においては、ニコランジルの安定性について考慮されていないため、長期安定性がほとんど確保できないという欠点を有している。

一方、ニコランジルの安定性を改善するための経皮吸収製剤の検討もなされている（例えば特開昭63-152315、63-152316、63-2927の各号および特開昭62-80276）。これらの製剤はいずれも、無機酸または有機酸とのニコランジルの塩を用いることにより、あるいは無機あるいは有機酸を共存させてニコランジルの塩を形成させることにより安定性を向上させようとする技術（例えば特開昭62-103018、62-161727）を応用したものであり、その際特開昭63-152315号および63-152316号の製剤では、さらにニコランジルの粒径 $2\mu\text{m}$ 以上の微細結晶で用いることにより、ニコランジルの一層の安定性向上も図られている。しかしながら、これら従来の製剤ではニコランジルの安定性は相当に改善されたものの、ニコランジルの塩の状態では経皮吸収性が著しく

低下してしまい、従って、この問題の解決が強く望まれていた。

（発明が解決しようとする課題）

本発明は、ニコランジルの安定性と良好な経皮吸収性を両立させた経皮吸収製剤を提供する。

詳細には、本発明はニコランジルの遊離状態で含有させてその経皮吸収性を従来の製剤に比べて改善し、しかも遊離状態のニコランジルの極めて良好に安定化しうる安定剤を、所望によりニコランジルの吸収性を一層改善する吸収促進剤とともに含有させた経皮吸収製剤を提供する。

また貼付剤の場合においては、従来の製剤はゴム系基剤を含む製剤に比べてアクリル系の基剤を用いた製剤はニコランジルの安定性を確保しかつ経皮吸収性を高めることが困難であったが、本発明はゴム系基剤はもちろん基剤がアクリル系である場合にも良好なニコランジルの経皮吸収製剤を提供する。

さらに本発明は、皮膚に対する貼付性に優れ、刺激性の少ないニコランジルの経皮吸収製剤を提

供する。

（課題を解決するための手段）

本発明の経皮吸収製剤は、経皮吸収製剤用の基剤中にニコランジル1～20重量%とニコランジルの安定化するための安定剤0.5～20重量%とを含有し、ニコランジルの大部分が平均粒径 $2\mu\text{m}$ 以上の微細結晶状態で基剤中に均一に分散され、かつ、該安定剤が1価および/または2価の金属と有機酸とからなる有機酸金属塩であることを特徴とする。本発明の製剤は、典型的には軟膏剤または貼付剤として提供される。

本発明の製剤において、ニコランジルの遊離の化合物であることが好ましく、基剤中に所定の薬効を要しうる量、通常1～20重量%の割合で混合される。ニコランジルの溶解状態や微粒子状態では安定性を確保することができないため、ニコランジルの粒径を $2\mu\text{m}$ 以上好ましくは $4\mu\text{m}$ 以上とする必要がある（この粒径は本明細書では顕微鏡での測定によるFeret径（粉体工学：三輪茂雄著：朝倉書店）による）。

そのため本発明においてはまず、固体あるいは結晶状のニコランジルを基剤中に均一分散せしめることが必要である。従って使用できる基剤はニコランジルの溶解度が低いものに限られ、例えばニコランジルの基剤に対する溶解度が5%以下のものが好適に用られる。

そのような基剤としては、軟膏剤の場合には、プラスチック、白色ワセリン、流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセライド等のうち1種もしくは2種以上の混合物のみで構成されるか、または必要に応じて、安定化剤、防腐剤、分散剤等が配合されたものが用られる。

貼付剤の場合の基剤は、ニコランジルの飽和溶解度が5%以下であり、常温で感圧接着性を有する一般的粘着剤が好ましく、これらに限定されるものではないが、例えばポリビニルアルキルエーテル、ポリ(メタ)アクリレート、ポリウレタン、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル共重合体、アクリル酸アルキルエステル-アクリル酸共重合体、

カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、銅および亜鉛である。1価および2価以外の金属では本発明で目的とする十分な安定化効果は得られない。本発明の安定剤は、全て当業者が容易に入手もしくは製造することができるものである。

安定剤の有機酸部分の炭素数に特別の制限はなく、酢酸、プロピオン酸等炭素数の小さいものから、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等の炭素数の大きいものまで使用できる。炭素数の大きい酸は、疎水性が高いので特に好ましい。安定剤の有機酸部分としては、一塩基性のカルボン酸に限られず、多塩基性のカルボン酸、有機リン酸、有機スルホン酸等も含まれる。

安定剤は上記の金属と有機酸の組み合わせからなる塩であり、ラウリン酸ナトリウム、ミリスチン酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、オレイン酸カルシウム、アジピン酸ナトリウム、フマル酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛等が例として挙げられる。また安定剤の中には安定化作用と同

ポリイソブレンゴム、SIS(スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ゴム)、スチレン-ブタジエンゴム、ポリイソブチレンゴム、ブチルゴム、天然ゴム、シリコンゴム等のうちの1種もしくは2種以上の混合物のみで構成されたものかまたは必要に応じて粘着付与剤、軟化剤、老化防止剤等が配合されたものが用られる。アクリル系の基剤は、皮膚のかぶれをおこしにくいこと、基剤自身の安定性に優れること、配合剤との相溶性が良好で保存中の相分離のおそれがないこと等の面から好ましい。

本発明においては、ニコランジルに対する安定剤として1価および/または2価の金属と有機酸とからなる有機金属塩を用いる。本発明によれば、上記金属塩をニコランジルの経皮吸収製剤に添加すると、ニコランジルを塩の状態にしなくても平均粒径 $2\mu$ 以上の結晶状とするだけで、従来の製剤に比べてはるかにニコランジルを安定に保持できることが見出された。そのような金属の好ましいものは、入手の容易さ等から、ナトリウム、

時にニコランジルの経皮吸収促進作用を有するものがあり、本発明の製剤の有用な添加物となる。その例としてはラウロイルサルコシナトリウム、オレイルリン酸ナトリウム、ラウリルリン酸ナトリウム等が挙げられる。

これらの安定剤は、ニコランジルの安定性を確保し、かつ製剤の皮膚への貼付性を損なわない量で製剤に混合することが望ましく、通常0.5~20重量%、好ましくは1~10重量%で混合する。

本発明は、製剤の基剤中にさらにニコランジルの経皮吸収を助けるための吸収促進剤を基剤中に1~20重量%含有させることができ、そのような製剤は本発明の重要な一態様である。即ち、一般に吸収促進剤を添加するとニコランジルの安定性は損なわれ易いが、本製剤では安定剤の存在によって安定性を確保することができる。従って、本発明によれば吸収促進剤の選定の範囲を広げることができる。

従って、本発明の製剤に使用する吸収促進剤と

しては、従来ニコランジルの吸収促進に使用できることが知られている吸収促進剤、例えばラウロイルサルコシン塩、AZONE、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルに加えて、新たに本発明者らが発見した吸収促進剤として、エチレンオキシド付加モル数が1～6でありかつ脂肪族基の炭素数が8～20であるポリオキシエチレン脂肪族エーテル類またはポリオキシエチレン脂肪族エステル類が挙げられる。その具体例として、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル等が挙げられる。吸収促進剤の別の例は、これも本発明者らが発見した吸収促進剤であるオレイン酸およびオレイルアルコールである。これらの物質は経皮吸収製剤に含まれるニコランジルが遊離状態であってもその分解を促進することなくその経皮吸収性を著しく向上させ、また、基剤がアクリル系の場合にも基剤への溶解度が高いため、吸収促進剤のブリードがおこりにくく、皮膚への密着性を阻害しない

貼付剤の場合、経皮吸収製剤に自己支持性を付与すると共に粘着剤層中の薬剤揮散や移行を防止するための支持体が設けられ、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアクリレート、ポリウレタン、ポリエステル、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミドまたはエチレン性共重合体からなるフィルム、ゴムおよび/または合成樹脂製の多孔性フィルムまたはシート；不織布、織布、紙などの繊維製フィルムまたはシート；金属箔；表面に金属蒸着を施した金属箔のフィルムまたはシートが使用可能である。これら素材のうち、皮膚面に対して追従性を有する素材が好適に用られる。支持体の厚みは、一般に500 $\mu$ m以下、好ましくは5～150 $\mu$ mである。

以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明する。

#### 実施例1 (軟膏剤)

プラスチックベース	74.999重量%
オレイルアルコール	5重量%

ため、経皮吸収促進効果が大きいことが見出された。

本発明の製剤を貼付剤として使用する場合、基剤中にさらに有機金属塩の安定化効果を高めるための添加剤を加えることもできる。このような添加剤は液体または半固体であってニコランジルを殆ど溶解しないものであり、液体成分の例としてはミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル等の有機酸エステルまたはオリーブ油などの油類が、半固体の例としてはカカオ脂、ワセリン等の油類が挙げられる。

ニコランジル製剤の製造方法としては、以下の様な方法が採用される。

1) 基剤中に結晶状態のニコランジルおよび安定剤、さらに必要に応じて添加する成分を結晶状態のまま練り込む。2) 基剤とニコランジルと安定剤とを溶媒中で均一に溶解または分散したのち、溶媒を除く。3) ニコランジルと安定剤とを予め混和または溶解した後再結晶させ、基剤中に均一分散させる。

ブチルヒドロキシトルエン	0.001重量%
ニコランジル (平均粒径30 $\mu$ m)	15重量%
ラウリン酸ナトリウム	5重量%

平均粒径が30 $\mu$ mのニコランジルの結晶と、粉末状のラウリン酸ナトリウムおよびオレイルアルコールをブチルヒドロキシトルエン (抗酸化剤) とともに真空撹拌機に入れ、プラスチックベースを徐々に加えながら練合し、全質均等にして軟膏剤を得た。

安定性試験は軟膏剤をプラスチック気密容器に入れ、50℃2週間保存しその後の残存量を調べる方法で行った。

皮膚透過試験は軟膏剤の0.2gをヌードマウス摘出皮膚をセットしたフランクの拡散セルの上に面積が約3cm<sup>2</sup>となるように均一に塗布し、24時間後に皮膚を透過したニコランジル量を測定する方法で行った。

#### 実施例2 貼付剤

ゴム系粘着剤	79.85重量%
--------	----------

ブチルヒドロキシトルエン 0.15重量%  
 ニコランジル (平均粒径30 $\mu$ m) 15重量%  
 ステアリン酸マグネシウム 5重量%

1. 4-シスポリブタジエン70重量部と天然ゴム30重量部およびテルペン樹脂40重量部を固形分が約20重量%となるようにシクロヘキサンの加え、全質均等になるまで混和してゴム系粘着剤を得た。

この粘着剤溶液にニコランジル、ブチルヒドロキシトルエンおよび粉末状のステアリン酸マグネシウムを加え、ディゾルバーで攪拌し混合物が均一に分散した分散液を得た。

これをポリエチレンテレフタレート離型紙ライナー上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるように塗工、乾燥し、粘着層を形成させた。この粘着層にポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体をラミネートした支持体を密着させて貼付剤を得た。

安定性試験は、この貼付剤をアルミ袋にいれ、

い、ニコランジルの安定化剤としてフマル酸ナトリウムを用いた以外は、実施例2と同様に貼付剤を得、安定性試験と皮膚透過性試験を行った。

#### 実施例4 貼付剤

アクリル系粘着剤 67.994重量%  
 オレイン酸 12重量%  
 ブチルヒドロキシトルエン 0.006重量%  
 ニコランジル (平均粒径30 $\mu$ m) 15重量%  
 酢酸カリウム 5重量%

ブチルヒドロキシトルエンおよび吸収促進剤としてオレイン酸を添加し、また、ニコランジルの安定化剤としてフマル酸ナトリウムを酢酸カリウムに代えた以外は実施例3と同様に実施した。

#### 実施例5 貼付剤

アクリル系粘着剤 70重量%  
 ポリオキシエチレンラウリルエーテル  
 (エチレンオキシド付加モル数2) 5重量%  
 ミリスチン酸イソプロピル 5重量%  
 ニコランジル (平均粒径30 $\mu$ m) 15重量%

乾燥剤をいれて密封し、50℃2週間保存し、その後の残存量を調べる方法で行った。

皮膚透過試験は、貼付剤を面積が3.14cm<sup>2</sup>となるように打ち抜き、マウス摘出皮膚をセットしたフランツの拡散セルの上に離型紙ライナーをはがして貼付し、24時間後に皮膚を透過したニコランジル量を測定する方法で行った。

#### 実施例3 貼付剤

アクリル系粘着剤 80重量%  
 ニコランジル (平均粒径30 $\mu$ m) 15重量%  
 フマル酸ナトリウム 5重量%

2-エチルヘキシルアクリレート50重量部に、2-エチルヘキシルメタクリレート50重量部およびシクロヘキサン40重量部、ヘキサメチレングリコールジメタクリレート0.012重量部を均一に混合し、過酸化ラウロイル0.2重量部を加え、常法により70℃で重合反応を行いアクリル系粘着剤を得た。

ゴム系粘着剤の代わりにアクリル系粘着剤を用

ステアリン酸カルシウム 5重量%

吸収促進剤としてオレイン酸をポリオキシエチレンラウリルエーテルとミリスチン酸イソプロピルに代え、安定化剤として酢酸カリウムをステアリン酸カルシウムに代え、そしてブチルヒドロキシトルエンを加えなかった以外は、実施例4と同様に実施した。

#### 実施例6 貼付剤

アクリル系粘着剤 74.999重量%  
 ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル  
 (エチレンオキシド付加モル数4.2)  
 5重量%  
 ブチルヒドロキシトルエン 0.001重量%  
 ニコランジル (平均粒径30 $\mu$ m) 15重量%  
 ステアリン酸ナトリウム 5重量%

オレイン酸の代わりにポリオキシエチレンモノオレイン酸エステルを用い、酢酸カリウムの代わりにステアリン酸ナトリウムを用いた以外は、実

施例4と同様に実施した。

#### 実施例7 貼付剤

ゴム系粘着剤 81.85重量%  
 ブチルヒドロキシトルエン 0.15重量%  
 ニコランジル(平均粒径 $30\mu\text{m}$ ) 15重量%  
 ラウロイルサルコシナトリウム 3重量%

ステアリン酸マグネシウムを用いず、ラウロイルサルコシナトリウムを用いた以外は、実施例2と同様に実施した。

#### 比較例1

ゴム系粘着剤 84.85重量%  
 ブチルヒドロキシトルエン 0.15重量%  
 ニコランジル(平均粒径 $30\mu\text{m}$ ) 15重量%

ステアリン酸マグネシウムを用いなかった以外は、実施例2と同様に実施した。

#### 比較例2

アクリル系粘着剤 80重量%  
 ニコランジル(平均粒径 $2\mu\text{m}$ ) 15重量%

ブチルヒドロキシトルエン 0.001重量%  
 ニコランジル(平均粒径 $30\mu\text{m}$ ) 15重量%

ステアリン酸ナトリウムを用いなかった以外は実施例6と同様に実施した。

以上の実施例と比較例についての安定性試験と皮膚透過性試験の結果は以下のとおりであった。

フマル酸

5重量%

ニコランジルとフマル酸を一旦テトラヒドロフラン(THF)に溶解してから粘着剤溶液に混合する以外は、実施例3と同様に実施した。尚、ニコランジルの平均粒径は $2\mu\text{m}$ であった。

#### 比較例3

アクリル系粘着剤 67.994重量%  
 オレイン酸 12重量%  
 ブチルヒドロキシトルエン 0.006重量%  
 ニコランジル(平均粒径 $30\mu\text{m}$ ) 15重量%  
 塩化カリウム 5重量%

酢酸カリウムに代えて塩化カリウムを用いた以外、実施例4と同様に実施した。

#### 比較例4

アクリル系粘着剤 79.999重量%  
 ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル  
 (エチレンオキシド付加モル数4.2) 5重量%

安定性試験	皮膚透過性試験
50℃ 2週間残存率	( $\mu\text{g}/3.14\text{cm}^2 \cdot 24\text{h}$ )
(%)	

実施例	1	94	1.08
	2	93	0.30
	3	90	0.82
	4	89	1.57
	5	92	1.53
	6	84	0.98
	7	98	1.87

比較例	1	72	0.30
	2	97	0.13
	3	46	1.54
	4	24	0.98

## (発明の効果)

本発明によりニコランジルの保存安定性が極めて良好なニコランジルの経皮吸収製剤が提供された。本発明の一態様によれば、ニコランジルの経皮吸収性も極めて良好であり、治療効果を発現するに必要十分量のニコランジルを経皮吸収させ得るニコランジルの経皮吸収製剤が提供された。本発明の経皮吸収製剤は、ヒト胸部に貼付するだけで24時間以上にわたって狭心症の発作を予防することができる。また、この製剤は保存期間中に薬物が分解して薬効が失われることがなく、貼付による皮膚への刺激のおそれもない。

特許出願人

中外製薬株式会社

同

積水化学工業株式会社

代理人

弁理士

編洗 恭三(外4名)